UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973

N° d'Ordre : 14

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU CHROMOGLYCATE DE SODIUM DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

(A propos de 220 observations)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur TAHRI Larbi

né à Meknès (Maroc)

---

soutenue publiquement le 12 Mars 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. G. ARNAUD Président

B. PARAMELLE

P. AMBROISE-THOMAS

Dr. B. HOHN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544319_0024

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE
ET MEDICALE DE GRENOBLE

Année 1973

N° d'Ordre :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU CHROMOGLYCATE DE SODIUM DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

(A propos de 220 observations)

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Monsieur TAHRI Larbi

né à Meknès (Maroc)

---

soutenue publiquement le 12 Mars 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. G. ARNAUD Président

B. PARAMELLE

P. AMBROISE-THOMAS

Dr. B. HOHN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon infinie reconnaissance et de ma grande affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. ARNAUD

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses du C.H.U. de Grenoble.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Nous le prions de trouver ici notre respectueuse gratitude.

A NOS MEMBRES DU JURY

Monsieur le Docteur B. PARAMELLE

Maître de Conférences Agrégé de Pneumologie du C.H.U. de Grenoble.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a aidé à l'élaboration de ce travail.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de nos profonds remerciements, et de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Docteur P. AMBROISE-THOMAS

Maître de Conférences Agrégé de Parasitologie du C.H.U. de Grenoble.

Nous lui sommes reconnaissants d'avoir accepté de siéger parmi nos juges.

Hommages respectueux.

Monsieur le Docteur B. HOHN

Assistant de Pneumologie du C.H.U. de Grenoble.

Nous lui sommes reconnaissants d'avoir bien voulu juger notre travail.

A Monsieur le Docteur PIN

A Monsieur le Docteur BRUTTMAN

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de nos meilleurs remerciements pour l'acceuil qu'ils nous ont réservé, et qu'ils nous ont apporté en mettant à notre disposition leurs observations personnelles.

INTRODUCTION

Le chromoglycate de sodium, nouveau produit introduit dans le traitement de l'asthme, tient son originalité de son mode d'action, différent des autres médicaments utilisés dans cette affection.

L'essai clinique de cette nouvelle médication a été affectué dans la région grenobloise, sur des asthmatiques suivis au Centre Hospitalier et au Secteur privé, parmi lesquels nous avons recueilli 220 observations.

Notre travail a pour objet d'étudier les résultats obtenus par ce nouveau traitement et d'essayer d'en tirer des conclusions.

Après un rappel sur l'allergie et l'asthme allergique, nous décrirons le principe du mode d'action du chromoglycate de sodium et sa pharmacologie, puis nous rapporterons les résultats de notre statistique en essayant de les analyser tout en les comparant à ceux de la littérature afin d'en tirer des conclusions.

R A P P E L S U R L ' A L L E R G I E

I. - INTRODUCTION.

La réponse d'un organisme vis-à-vis d'une agression antigénique peut revêtir trois formes :

1 - Aboutir à une protection avec résistance en cas de contact ultérieur : c'est le principe de vaccination.

2 - Voir s'installer une réponse nulle ou indifférente caractérisant l'état de tolérance immunitaire.

3 - Créer une hypersensibilité lors de nouveaux contacts avec l'antigène, avec conséquence physiopathologique défavorable, caractérisant les états allergiques.

Seul ce dernier type de réponse sera brièvement étudié.

II. - FAITS EXPERIMENTAUX.

Les données d'observations expérimentales chez l'animal ont permis d'individualiser trois types d'hypersensibilité spécifique :

- hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie,
- hypersensibilité semi-retardée ou phénomène d'ARTHUS,
- hypersensibilité retardée comme dans le phénomène de KOCH.

a) Anaphylaxie.

- l'anaphylaxie générale active a été démontrée chez différents

RAPPEL DU PHENOMENE

I. - INTRODUCTION.

La réponse d'un organisme vis-à-vis d'une agression antigénique peut revêtir trois formes :

1 - Aboutir à une protection avec résistance en cas de contact ultérieur : c'est le principe de vaccination.

2 - Voir s'installer une réponse nulle ou indifférente caractérisant l'état de tolérance immunitaire.

3 - Créer une hypersensibilité lors de nouveaux contacts avec l'antigène, avec conséquence physiopathologique défavorable, caractérisant les états allergiques.

Seul ce dernier type de réponse sera brièvement étudié.

II. - FAITS EXPERIMENTAUX.

Les données d'observations expérimentales chez l'animal ont permis d'individualiser trois types d'hypersensibilité spécifique :

- hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie,
- hypersensibilité semi-retardée ou phénomène d'ARTHUS,
- hypersensibilité retardée comme dans le phénomène de KOCH.

A) Anaphylaxie.

- L'anaphylaxie générale active a été démontrée chez différents

animaux sous des aspects symptomatiques variés, mais semblables à eux mêmes, dans la même espèce : le choc anaphylactique chez le chien, réalisé par RICHET et PORTIER en 1902 constitue la découverte initiale ; en voulant protéger le chien contre une variété d'anémone de mer, l'actinie, ils se sont appercus que quelques minutes après la deuxième injection de cette protéine étrangère apparaissait un accident de choc violent, souvent mortel, alors que la première injection faite trois semaines auparavant restait sans effet nocif.

De tels phénomènes ont été reproduits avec des substances les plus diverses chez différents animaux. Mais quels que soient la substance employée et le type d'animaux d'expérience, ces états d'hypersensibilité restent spécifiques :

Après la première injection sensibilisante, la deuxième injection doit être faite avec la même substance chez le même animal après un délai minimum de sept à dix jours, se déclenchent, en quelques minutes, des symptômes toujours identiques pour la même espèce.

- En 1916, DALE a montré l'existance de libération d'histamine au cours de cet accident.

- RESEAU et ANDERSON ont montré qu'un animal neuf à qui on a injecté le sérum d'un animal sensibilisé,présentait un choc anaphylactique de courte durée lors de l'injection de la substance sensibilisante, à condition de respecter un délai entre ces deux injections (transfert passif).

- L'anaphylaxie cutanée a été démontrée par l'expérience suivante : l'injection intradermique de 0,10 ml d'un antigène en solution chez le cobaye sensibilisé auparavant à cette substance, détermine une réaction inflammatoire caractéristique de la libération locale d'histamine : triade de LEWIS avec papule, oedème, entourés d'une zone d'érythème.

Trois remarques s'imposent : en dehors du fait que l'anaphylaxie est un phénomène d'hypersensibilité spécifique :

- l'accident est immédiat lors du deuxième contact antigénique,

- Il y a libération d'histamine au cours de l'accident,

- enfin un transfert passif est possible par le sérum avec notion de délai au cours de ce transfert.

b) Phénomène d'ARTHUS.

En I903, ARTHUS a montré que l'injection ittérative de sérum de cheval à un lapin entraînait au point d'injection, des réactions inflammatoires nodulaires puis nécrotiques. Mais ces manifestations cliniques sont semi-retardées par rapport à la réintroduction de la substance sensibilisante (6 à I6 H).

Le transfert passif est possible par sérum d'animal sensibilisé, mais contrairement à l'anaphylaxie, le maximum d'effets s'obtient lorsque les deux injections (sérum sensibilisé et substance sensibilisante) sont pratiquées simultanément chez l'animal neuf.

ARTHUS montra, d'autre part, qu'au niveau des artérioles existent des phénomènes de coagulation intravasculaire entraînant la thrombose des petits vaisseaux avec infiltration inflammatoire perifocale.

c) Le phénomène de KOCH.

L'injection sous cutanée de bacilles tuberculeux vivants à un cobaye neuf provoque la mort avec tuberculose généralisée ; par contre, chez un cobaye tuberculisé, elle entraine en 48 H une induration suivie de nécrose qui guérit ultérieurement.

Le transfert passif de cette hypersensibilité n'est possible que par l'injection de cellules lympho-réticulaires.

III. - REACTIONS ALLERGIQUES CHEZ L'HOMME.

L'étude de l'hypersensibilité expérimentale a permis l'introduction de la notion d'allergie chez l'homme, mais elle doit être soumise à la

critique des déductions par analogie. Ces réactions allergiques chez l'homme doivent leur classification pratique à GELLE et COOMBS (11).

Quatre types de réactions ont été ainsi individualisés. Nous assayerons, au fur et à mesure d'y rattacher quelques maladies correspondantes et d'y rapporter leur mécanisme immunologique.

TYPE I : Réaction anaphylactique et atopique, correspondant au phénomène d'hypersensibilité immédiate chez l'animal. Parmi les maladies impliquées, on y rattache le choc allergique médicamenteux, les maladies "atopiques" tels que l'asthme, le coryza spasmodique et certains eczemas.

Le mécanisme immunologique serait le suivant :

Après l'introduction parentérale cutanée ou orale d'une dose de substance sensibilisante (appelée antigène), production d'anticorps spécifiques circulants, ces anticorps se fixent sur les tissus ou cellules cibles (comme le prouve le transfert passif et le délai nécessaire au cours de ce transfert).

La réintroduction de l'antigène et son union avec l'anticorps fixé provoquent la libération des substances intermédiaires telle que l'histamine, responsable des manifestations cliniques (phénomène inflammatoire, contraction des muscles lisses).

TYPE II : Réaction cytotoxique ou cytolytique.

Dans ce type de réaction, on admet qu'une molécule simple en se combinant avec une protéine devient antigénique et induit ainsi la formation d'anticorps circulants.

Au cours d'un contact ultérieur, cette molécule simple pourrait se combiner, par exemple, avec une protéine de surface des cellules sanguines, devenant ainsi antigénique; l'anticorps circulant se lie avec cet antigène fixé et provoque l'agglutination des cellules porteuses. L'intervention d'un facteur appelé complément entraîne la lyse de ces cellules.

On rattache à ce type de réaction les maladies suivantes, tels que les accidents de transfusion incompatible, les cytopénies médicamenteuses.

TYPE III : Il s'agit d'une lésion tissulaire par complexe antigène anticorps, elle correspond au phénomène d'ARTHUS ou hypersensibilité semi-retardée.

Le mécanisme immunologique serait le suivant :

Après l'introduction de l'antigène, formation d'anticorps circulants précipitants mais qui ne se fixent pas sur les cellules cibles (prouvé par le transfert passif). Ces anticorps forment avec l'antigène, quand il est réintroduit, des complexes circulants qui précipitent sur les endothéliums vasculaires, entraînant ainsi après absorption spécifique du complément, une action irritante locale, avec agrégation plaquettaire et leucocytaire, et libération d'enzymes lyzosomiales responsables des lésions tissulaires.

On rattache à ce phénomène la bronchopneumopathie du type "poumon du fermier".

TYPE IV : Correspondant au phénomène de KOCH.

Le mécanisme de cette hypersensibilité retardée est particulier. Il n'existe pas d'anticorps circulants, pas de médiateurs chimiques. On admet que se sont des cellules du système lymphoréticulaire, dites immunocompétantes, qui acquièrent au contact de l'antigène, des propriétés nouvelles. Ces lymphocytes compétants seraient capables de reconnaître l'antigène quand il est réintroduit et seraient attirés électivement vers lui. L'hypothèse d'un facteur immun ou anticorps intra-cellulaire est fréquemment évoquée.

On classe parmi les maladies impliquées par cette hypersensibilité : les allergies micorbiennes, mycotiques, virales, les dermites de contact.

IV. - LES ANTIGENES ET LES ANTICORPS.

A. L'antigène

* L'antigène se définit comme toute substance capable (quand elle

est introduite dans un organisme donné) de provoquer :

- soit la formation d'anticorps qui ont la propriété de s'unir spécifiquement avec lui (lors de sa réintroduction),

- soit d'induire la différenciation des cellules pour lesquelles il a une affinité spécifique.

* La réponse immunologique à l'agression antigénique se traduit généralement lors de contact ultérieur :

- par un effet bénéfique aboutissant ainsi à la protection et résistance vis-à-vis de l'antigène agresseur.

- mais, elle peut se traduire aussi par des effets nocifs chez des individus dits allergiques ; l'antigène dans ce cas est dénommé allergène.

* Conditions d'antigénité :

- Pour qu'une substance soit antigénique, il faut qu'elle soit étrangère à l'organisme ou plus précisement que cette substance présente à sa surface des groupements chimiques dont sont dépourvus les molécules propres du récepteur. En effet, la base de l'immunologie est la reconnaissance du soi et du non soi ou "self et non self" des anglosaxons.

* Structures chimiques :

- Les meilleurs antigènes naturels sont les protéines. Leur pouvoir antigènique est d'autant plus fort que leur poids moléculaire est important ; dans ce pouvoir intervient aussi la nature des acides aminés aromatiques et la structure chimique de la molécule.

- Les polysaccharides et les lipides peuvent être antigéniques.

- La complexité de l'antigène est la règle, mais les molécules

simples, dénommées hâptenes, peuvent être antigéniques à condition qu'elles soient couplées au préalable avec une protéine.

B. Les anticorps.

- L'antigène doit entrer en contact direct avec les cellules immunocompétantes pour provoquer la formation d'anticorps. Les cellules formatrices d'anticorps actuellement individualisées sont les cellules plasmocytaires et lymphocytaires.

- La caractéristique de l'anticorps est de se lier spécifiquement à l'antigène qui a provoqué sa formation.

- Lors du premier contact antigénique le taux des anticorps est relativement faible et le temps de leur apparition dans le sérum est lent. Par contre, lors du deuxième contact : ascension brusque et importante de leur taux, même si ce deuxième contact est éloigné par rapport au premier.

Nature des anticorps : immunoglobulines.

- Les anticorps sont des protéines, ils migrent à l'électrophorèse entre les globulines gamma et alpha deux.

Elles sont dénommées immunoglobulines (Ig).

A l'immunoélectrophorèse, il existe des traits de précipitation distincts ce qui a permis de les grouper en différentes familles :
IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

Leur molécule comporte quatre chaînes polypeptidiques :

- deux chaînes lourdes H,
- deux chaînes légères L.

- Les chaînes légères sont toujours du même type, soit kappa, soit lambda, quelque soit le groupe d'immunoglobulines.

- Les chaînes lourdes H portent les déterminants antigéniques propres à chaque groupe d'immunoglobulines, portent aussi les sites anticorps, ceux de fixation du complément, ceux de fixation

cellulaire, et de passage placentaire.

Cliniquement, on classe les anticorps en deux groupes : ceux qui ont un effet bénéfique (protecteur et de défense) appelés anticorps immunitaires, et ceux capables de provoquer des réactions d'hypersensibilité (donc effet nocif), ces derniers sont dénommés anticorps allergiques.

- Les anticorps immunitaires.

Ils appartiennent aux classes IgG, IgA, IgM, IgD.
On distingue ces anticorps en précipitines, agglutinines, lysines, opsonines, bactéricides etc... suivant l'aspect que revêt la réaction spécifique avec l'antigène correspondant.

- Les anticorps allergiques.

Seuls les anticorps allergiques dont l'existence a pu être démontrée, sont circulants et transmissibles passivement par l'injection de sérum qui les contient (phénomène d'ARTHUS, phénomène d'hypersensibilité immédiate). Ces anticorps appartiendraient au groupe IgG et IgE notamment.
Dans l'hypersensibilité immédiate : les anticorps allergiques impliqués dans le choc allergique médicamenteux appartiennent à la classe IgG. Ils se caractérisent par leur fort pouvoir de fixation tissulaire, leur durée de sensibilisation brève, ils sont thermolabiles, et traversent la barrière placentaire.
Quand aux anticorps allergiques impliqués dans les maladies atopiques (l'asthme par exemple), ils méritent d'être individualisés : ils apparaissent spontanément chez les sujets allergiques, ils ont été dénommés réaginines, ils appartiennent au groupe IgE. ILs ne sensibilisent que les tissus humains et certains primates. Leur taux est extrêmement faible chez les sujets normaux et six à douze fois plus élevé chez les sujets allergiques. Ces anticorps ont un fort pouvoir de fixation, notamment sur les mastocytes ; ils sont thermolabiles à 56° et ne traversent pas la barrière placentaire, leur durée de sensibilisation est longue.

V. - LES MEDIATEURS CHIMIQUES DANS LA REACTION ANAPHYLACTIQUE.

Dans la réaction d'hypersensibilité immédiate, les mécanismes par lesquels l'union allergène immunoglobuline spécifique provoque la libération de substances intermédiaires, restent très controverses. On admet cependant que l'union antigène anticorps fixée sur la cellule provoque une perturbation de l'équilibre cellulaire ; qui est une condition nécessaire au déclenchement de la réaction qui aboutit à la lésion tissulaire.

Schématiquement :

Antigène + anticorps fixés sur les cellules sensibilisées

↓

Activation de facteurs cellulaires

↓

Médiateurs inactifs intracellulaires

↓

Médiateurs actifs libérés.

- Pour preuve, notons que les études au microscope électronique ont révélé les profondes altérations des mastocytes sous le contact antigénique, après sensibilisation avec éclatement et libération de leurs granulations riches en histamine, héparine, 5 hydroxytryptamine.

La libération d'histamine est prouvée au cours des réactions anaphylactiques par l'élévation explosive de l'histamine sanguine, de son élimination urinaire et l'influence bénéfique des antihistaminiques.

L'action pharmaco-dynamique de l'histamine se caractérise par trois éléments : congestion, oedème et contraction des muscles lisses. Elle entraîne, au niveau des bronches, le bronchospasme, la congestion muqueuse et l'hypersécrétion. Au niveau de la peau, la triade de LEWIS, oedème congestion et érythéme cutané.

- L'héparine, autre constituant des mastocytes libérés au cours du choc anaphylactique, rendrait compte des troubles de coagulation observés.

- La 5 HT ou sérotonine ne semble pas jouer de rôle dans les réactions anaphylactiques chez l'homme.

- Les kinines, la bradykinine et en particulier, une substance proche, la SRSA (Slow reacting substance A) seraient responsables de contractions bronchiques prolongées.

L'ASTHME ALLERGIQUE

I. - INTRODUCTION.

En 1902, la découverte de RICHET et PORTIER a suscité l'intérêt de nombreux cliniciens qui observaient de nombreux accidents paroxystiques survenant en pleine santé tels que l'asthme, le coryza spasmodique après exposition à une substance déterminée (pollen, poussière, etc...) ; l'hypothèse du caractère anaphylactique fut proposée.

En 1911, en France, PASTEUR VALERY RADOT et collaborateurs rattachèrent l'asthme et l'urticaire à un phénomène de sensibilisation.

Les auteurs américains proposèrent d'utiliser le terme d'allergie ou, à la différence de l'anaphylaxie, la sensibilisation s'est produite spontanément à plus ou moins long terme.

Ils se sont inspirés des études expérimentales sur l'anaphylaxie cutanée pour développer les méthodes de cuti-réaction et d'intra-dermo-réaction, à la recherche d'une hypersensibilité à des substances inhalées telles que les poussières, plumes,après avoir été orientés par les circonstances déclenchantes.

II. - PHYSIOLOGIE DE L'ASTHME : RAPPEL.

L'asthme est caractérisée physiologiquement par une hyper-excitabilité bronchomotrice et bronchosécrétoire se traduisant en cas de crise par deux troubles :

- dyspnée : trouble ventilatoire expiratoire (obstructif) habituellement paroxystique, dû à un rétrécissement des bronchioles périphériques (spasme et oedème) dont l'intensité varie sur de courtes périodes de temps, soit spontanément soit sous l'influence de traitement.

- trouble qualitatif et quantitatif de la sécrétion bronchique d'intensité moindre que la dyspnée (surtout dans l'asthme pur) variable et reversible comme elle.

III. - DIFFERENTS TYPES D'ASTHME, DEFINITION DE L'ASTHME ALLERGIQUE.

- On distinguait les asthmes en groupes : l'asthme allergique, l'asthme infectieux ou bronchitique, l'asthme endocrinien, l'asthme dû à des perturbations neuropsychiques. Certes, il existe des asthmes allergiques purs, des asthmes infectieux purs, mais souvent comme l'indique Bernard HALPERN (I3-I4), tous ces facteurs incriminés sont intriqués. Il préfère parler d'asthme comme un syndrôme à poly-étiologie où "l'allergie chez l'adolescent et l'adulte jeune joue le premier rôle, mais où l'infection, les désordres neuro-endocriniens, les irritations bronchiques non spécifiques viennent ensuite compliquer l'étiologie.

- Les auteurs anglo-saxons (27) classent les asthmes en deux groupes : asthme extrinsèque et asthme intrinsèque.

L'asthme extrinsèque :

est caractérisé par la notion d'un allergène causal vérifié par les tests cutanés positifs, faisant partie des maladies atopiques où les manifestations allergiques se succèdent depuis la naissance. Ces manifestations allergiques feraient intervenir les anticorps du type réaginique ; il s'agit alors d'une hypersensibilité du type I, qui peut s'amender rapidement sans séquelles ou sous traitement ; l'éosinophilie sanguine ou locale rencontrée serait provoquée par la réaction antigène-anticorps.

L'asthme intrinsèque :

Il s'agit d'un asthme rebel apparaissant à l'âge adulte, où l'on ne peut y déceler aucun facteur extrinsèque soit dans les antécédents, soit par les test cutanés. Cet asthme est plus grave, notamment par les lésions bronchiques qu'il détermine.

- HERMAN, CHARPIN, WOLFROM (38) ont défini l'asthme allergique comme "celui dans lequel l'allergène tient la place unique principale ou prépondérante".

Donc à la base, un conflit immuno-allergique par réaction anticorps-antigène ; néanmoins, l'existence de facteurs qui prépareraient le terrain ou exacerberaient le phénomène, n'est pas exclue.

IV. - MECANISME IMMUNOLOGIQUE LE PLUS INCRIMINE DANS L'ASTHME ALLERGIQUE.

PASTEUR VALERY RADOT et Collaborateurs ont montré un parallélisme existant entre la crise d'asthme provoquée chez un volontaire par inhalation d'allergène et la crise expérimentale obtenue chez l'animal par réaction antigène-anticorps. Cette réaction est du type anaphylactique ou type I.

- Dans la bronche, la réaction motrice et sécrétoire est provoquée par la libération "in situ" de substances provenant des cellules, en particulier les mastocytes sollicités par le conflit antigène anticorps.

- Les anticorps incriminés sont des anticorps réaginiques (IgE) fixés sur les muscles lisses et les mastocytes.

- Les substances libérées, responsables de la congestion, de l'oedème, de la sécrétion et de la contraction des muscles lisses, sont surtout l'histamine et la SRSA.

Cette réaction demanderait la présence d'ions calcium et magnésium et paraît mettre en jeu un enzyme particulier l'AMP cyclique.

V. - CARACTERES DE L'ASTHME ALLERGIQUE.

Bernard HALPERN (I3) a défini en six points les caractères principaux de l'asthme allergique :

1) Apparition à un âge précoce.
2) Existence de notion d'allergie familiale.
3) Association avec d'autres manifestations allergiques.
4) Les crises sont séparées par des intervalles libres avec rémission totale.
5) Rôle déterminant et spécifique des facteurs déclenchants,le plus souvent exogène.

6) Preuves immunologiques d'un état de sensibilisation spécifique.

Les restrictions soulevées par Bernard HALPERN vis-à-vis de ces six points sont les suivants :

- l'âge :

On ne peut parler d'asthme allergique avant deux ou trois ans car le dispositif immunologique capable de synthétiser les immunoglobulines ne semble pas achevé.

- L'association à d'autres manifestations allergiques :

n'est qu'une preuve indirecte en faveur d'une étiologie immunologique.

- Les crises séparées par des intervalles libres :

sont une caractéristique de l'asthme allergique mais,non une exclusivité, l'asthme du nourrisson connait une certaine périodicité rythmée par l'infection.

- Enfin les preuves immunologiques, notamment les tests immunologiques, doivent être interprétées en fonction des données cliniques, un test cutané positif n'est pas obligatoirement le témoin d'une allergie clinique.

VI. - LES ALLERGENES INCRIMINES DANS L'ASTHME ALLERGIQUE.

1) - Les plus fréquemment incriminés sont les pneumallergènes contenus dans l'atmosphère et absorbés par voie respiratoire, parmi lesquels :

- la poussière de maison en représente la variété la plus fréquente. Elle est, à elle seule, responsable de près de 50 % des affections liées à l'inhalation d'allergène.

- Les pollens : Ils sont à l'origine d'allergies saisonnières.

- Les moisissures atmosphériques : suivant l'état de réceptivité du malade, peuvent donner des réactions immédiates ou semi-retardées.

- les squames et poils d'animaux, les plumes forment le quatrième groupe.

- De multiples autres pneumoallergènes sont responsables des asthmes professionnels : farine, poussière de bois, etc...

2) - Les allergènes alimentaires joueraient un rôle mineur souvent difficile à déceler.

3) - Allergènes microbiens : ce problème n'est pas encore complètement élucidé. On admet cependant que dans certaines circonstances, la prévalence du rôle allergisant est le fait dominant.

4) - Les hormones : une preuve indirecte est la recrudescence de l'asthme dans les périodes pré-menstruelles de la femme.

VII. - LES MOYENS D'INVESTIGATIONS LES PLUS COURAMMENT UTILISES.

- L'interrogatoire :

permet d'orienter, parfois avec certitude, vers l'allergène responsable, notamment dans l'asthme pollinique et l'asthme professionnel.

- Les tests cutanés :

visant à provoquer une réaction antigène-anticorps avec les allergènes auxquels on suppose le sujet sensibilisé.

- Test de provocation respiratoire :

par inhalation en aérosol de l'allergène supposé responsable.

- Recherche de l'éosinophilie dans le sang et dans les sécrétions bronchiques.

- Recherche d'anticorps spécifiques dans le sang, notamment les IgE, de plus en plus pratiquée.

VIII. - PRINCIPE DU TRAITEMENT DE L'ASTHME ALLERGIQUE.

Le processus de réaction en chaîne, le plus souvent impliqué dans la crise d'asthme allergique, est schématiquement le suivant :

L'allergène, auquel le sujet est sensibilisé, provoque, par l'intermédiaire des cellules immunocompétantes, la formation d'anticorps allergiques ou réaginines (IgE). Ceux-ci se fixent sur l'organe cible : les bronches et notamment les mastocytes, et lors d'une nouvelle agression antigénique, l'union de cet anticorps fixé et de l'allergène entraîne la libération par les mastocytes de substances spasmogènes responsables de bronchoconstrictions, d'oedèmes et d'hypersécrétions.

Le principe du traitement de l'asthme allergique es td'intervenir à différents niveaux de cette réaction en chaîne afin de l'éviter, éventuellement la stopper, ou agir sur ses effets au niveau de la bronche.

- au niveau de l'antigène : on agit par l'éviction de l'allergène auquel le sujet est supposé sensible.

- au niveau de la cellule immunocompétante, on agit par les immuno-dépresseurs, les antipaludiens de synthèse, et peut-être les corticoïdes.

- au niveau de l'anticorps, on peut créer des anticorps dits "bloquants" qui se lient à l'antigène, empêchant l'union de celui-ci avec les anticorps allergiques (principe de désensibilisation).

- au niveau des médiateurs chimiques : seulement une fois libérés, on peut agir par les antihistaminiques.

- au niveau de la bronche : sur le bronchospasme, par les phyllines, les sympaticomimétiques et récemment, par les prostaglandines E1.

Sur l'oedème, l'inflammation et l'hypersécrétion par les corticoïdes.

Récemment, le chromoglycate de sodium a été introduit dans le trai-

tement de l'asthme, différent des autres médications énumérées précedemment, notamment par son mode d'action. Il semble en effet, agir sur le mastocyte, empêchant la libération des spasmogènes lors des réactions immuno-allergiques, l'étude clinique de cette nouvelle médication a été effectuée dans la région grenobloise. Les résultats obtenus sont rapportés dans ce travail.

HISTORIQUE , MODE D'ACTION

PHARMACOLOGIE DU LOMUDAL

I. - HISTORIQUE.

La Khelline, extraite d'une plante du bassin méditerranéen (visnaga ammi) est connue par ses propriétés bronchodilatatrices, mais sa forte toxicité empêchait son utilisation courante en médecine.

En Grande Bretagne, COX et ALTOUNYAN cherchaient à obtenir un dérivé de la khelline, qui en possèderait les mêmes propriétés bronchodilatatrices, sans les effets nocifs, ils ont synthétisé, en I967, (après une série de travaux débutant en I956), le chromoglycate de sodium. Son expérimentation a montré qu'à la différence de la khelline, ce produit ne possède aucun effet bronchodilatateur, mais possède un effet protecteur contre le bronchospasme d'origine allergique.

II. - MODE D'ACTION.

Les premières études expérimentales faites par COX (6-7) et ALTOUNYAN (I-2) montrent que le chromoglycate de sodium inhibe, au niveau des bronches, la libération des spasmogènes lors des réactions immuno-allergiques du type I.

Son effet principal serait la prévention de la dégranulation du mastocyte, bloquant ainsi la décharge des médiateurs chimiques déclenchée par l'union antigène-anticorps fixée sur ces cellules.

- Etudes expérimentales animales et in vitro.

Chez le rat sensibilisé, l'introduction simultanée de chromoglycate de sodium et de l'antigène prévient la rupture des mastocytes du

tissu cellulaire sous cutané.

Chez le macaque, l'allergie réaginique est transmise passivement par le sérum humain. La réaction cutanée, après injection de l'antigène spécifique, est inhibée si l'on associe simultanément du chromoglycate de sodium.

In vitro, un fragment de poumon humain sensibilisé par le sérum réaginique humain, quand il est exposé à l'antigène spécifique entraîne la libération de substances spasmogènes (histamine SRSA).

On a constaté l'inhibition de la libération des substances spasmogènes quand le chromoglycate de sodium est introduit auparavant dans la solution.

Par contre, le chromoglycate de sodium ne prévient pas les effets de l'histamine et des autres substances lorsqu'elles sont introduites directement dans le milieu.

Donc il n'agit pas directement sur les substances spasmogènes mais il prévient leur libération.

- SABBAH (31) a montré par des expériences sur le cobaye d'une part, et par une étude biologique utilisant les tests de transformation lymphoblastique d'autre part, que le chromoglycate de sodium ne possède aucune action antihistaminique, antisérotonique et antibradykinine, et qu'il ne possède pas d'action immuno-dépressive, de ce fait, il ne s'oppose pas à l'élaboration des anticorps par des cellules immuno-compétantes.

- Etudes expérimentales chez l'homme.

ALTONYAN (1) en 1967, a rapporté la preuve expérimentale de l'efficacité du chromoglycate de sodium chez l'homme : chez un asthmatique par hypersensibilisation au pollen, l'inhalation du chromoglycate de sodium avant un aérosol au pollen prévient dans 80 à 90 % la chute du VEMS normalement observée après cet aérosol. L'effet est maximum vers la deuxième heure et persiste à 40 % à la sixième heure. Mais l'administration du chromoglycate

de sodium un quart d'heure après l'aérosol de pollen reste sans effet protecteur.

CHARPIN (3) a étudié les effets de l'inhalation de poudre de chromoglycate, essentiellement par la mesure des résistances dynamiques des voies aériennes (RVA).

Il rapporte les conclusions suivantes :

- chez le sujet normal, l'inhalation du chromoglycate n'a aucune action sur la RVA.

- le chromoglycate de sodium ne corrige pas la bronchosténose d'une crise d'asthme déclenchée. Mais il prévient remarquablement, dans la plupart des cas, le déclenchement d'une crise par inhalation d'allergène.

MAYER (20-21), et Collaborateurs ont essayé, dans leur étude, d'apprécier l'effet placebo de ce nouveau traitement.

Sur vingt deux sujets atteints d'asthme allergique traités en "double aveugle", chaque sujet a reçu deux traitements (placebo et chromoglycate) soit quarante quatre traitements. Les résultats obtenus sont les suivants :

pour le placebo : 14 % de bons résultats,
86 % d'échecs.

pour le chromoglycate : 82 % de bons résultats,
18 % d'échecs.

Cette étude montre que si l'effet placebo de ce nouveau traitement chez un asthmatique allergique existe, il est loin d'expliquer à lui seul, l'efficacité du chromoglycate de sodium.

En conclusion, ce qui ressort de ces premières études sur le mode d'action du chromoglycate de sodium dans la réaction de type immédiat ou à anticorps

réaginiques : est que ce produit ne possède aucune action sur les cellules immunocompétantes d'une part, il n'a pas d'action bronchodilatatrice, pas d'effet antibradykinine, antisérotonine, ni antihistaminique d'autre part. Il agit probablement au niveau des mastocytes en inhibant le libération des médiateurs chimiques.

Son effet est donc purement préventif.

Parmi les études récentes :

PEPYS et HARGRAVES (28) ont montré que l'inhalation du chromoglycate de sodium inhibe les réactions allergiques du type III.

- des expériences faites sur le rat ont montré que des anticorps non réaginiques sont capables d'adhérer aux mastocytes et que le chromoglycate de sodium inhibe dans ce système la décharge des médiateurs chimiques.

- de même que la libération des médiateurs chimiques des mastocytes par des facteurs nonimmunologiques tel que la phospholipase A est inhibée par le chromoglycate de sodium.

Ce qui ressort de ces expériences récentes est que l'action primordiale du chromoglycate de sodium serait l'inhibition de la décharge des médiateurs chimiques par des mastocytes sollicités aussi bien par les facteurs immunoallergiques ou autres.

III. - PHARMACOLOGIE.

Le chromoglycate de sodium se présente en poudre hydratée blanche ou blanc crème pratiquement indolore, légèrement amère. Il est commercialisé en France sous le nom de LOMUDAL.

Chimiquement, c'est un bichromone de formule brute C23 H14 Na2 O11. Ce composé est le sel du 1,3 bis (2 carboxychromone 5 yloxy) 2 hydropropane.

La toxicité de ce produit semble très faible, la dose Letale 50 se situe entre 2 et 4 g/kg.

Aucun effet tératogène ne fut observé par administration intraveineuse de 250 mg/kg chez la lapine enceinte. Ce produit ne semble présenter aucun effet sur le système nerveux, cardio-vasculaire, il n'a pas d'action sur la motricité intestinale.

IV. - MODE D'ADMINISTRATION.

Le chromoglycate de sodium n'est pas absorbé par le tube digestif, il est également peu soluble, il est administré par inhalation au moyen d'un dispositif nouveau : le "spinhaler".

Chaque capsule contient 22,2 mg de chromoglycate de sodium véhiculé par du lactose.

Après inhalation 5 % du produit absorbé par le poumon est éliminé rapidement sans modification chimique dans les urines et dans la bile.

Le reste de la dose est éliminé par l'expiration et la toux.

ETUDE CLINIQUE

RESULTATS STATISTIQUES

CHOIX DES MALADES.

Il s'agit de 220 sujets parmi lesquels 99 femmes, 121 hommes âgés de 5 à 73 ans, suivis en consultation hospitalière ou privée, soit par le Dr PIN, soit par le Dr BRUTTMAN ou au service de Pneumologie (Pr. ARNAUD, Pr. agrégé PARAMELLE) de Grenoble. D'emblée, il faut préciser que notre choix a été par la force des choses, circonstanciel. En effet, le chromoglycate de sodium n'était pas, jusqu'à ces derniers mois, commercialisé. Il était très difficile, compte-tenu de ce fait, de se procurer cette médication pendant tous les premiers temps de notre étude ; le produit a été réservé le plus souvent, à des sujets qui étaient des échecs d'autres thérapeutiques, et même fréquemment, des "desespérances" thérapeutiques. C'est un point important à souligner, car le recrutement de cette étude est pour cette raison, très orienté. Ce n'est que ces deux derniers mois que les indications du LOMUDAL ont été portées plus largement et administrées quelquefois d'emblée dans le cas d'asthme de sujets jeunes où l'origine allergique ne faisait aucun doute.

L'ancienneté de la maladie et les multiples échecs thérapeutiques constatés antérieurement chez la plupart des malades, est très intéressante pour une analyse significative de l'efficacité du chromoglycate de sodium. En effet, ce sont des malades pour lesquels on est certain de la nature réelle de la maladie asthmatique et surtout chez qui la preuve de la périnisation de l'asthme est faite. On sait, en effet, la variabilité très souvent déconcertante de l'intensité d'une maladie asthmatique et les considérables difficulstés d'appréciation objective de l'efficacité des différentes thérapeutiques.

Il est naturellement très difficile de classer de façon honnête suivant le type d'asthme, nos 220 malades. On peut cependant noter que I75 su-

jets sur 220 présentaient un asthme ancien de plus de 5 ans, et que I35 malades étaient soumis à une corticothérapie au long cours ou discontinue à rythme fréquent. Tout ceci indique déjà un certain degré de gravité dans la forme et dans la durée de la maladie. Ces deux données soulignent bien qu'il ne s'agit pas d'un recrutement d'une consultation ordinaire de tout venant d'asthmatique, on ne saurait trop insister sur cet aspect de notre étude.

Il est aussi important de connaître le type d'asthme auquel on s'est adressé. On a vu les différentes classifications, on a vu les critères proposés par Bernard HALPERN,non des certitudes mais de hautes probabilités de la nature atopique ou non de l'asthme et en fonction de cela, on a essayé de classer nos différents sujets. On peut admettre que I53 sujets présentaient un asthme de type allergique, et 67 un asthme non réaginique. Nous insistons bien dans le cadre de notre étude, sur les difficultés et l'imprécision de cette classification car beaucoup de nos malades (63) ont passé la quarantaine, et pour beaucoup de ceux-ci, les antécédents d'asthme, la symptomatologie asthmatique et bronchitique se confond quelquefois, et l'imprécision de l'anamnèse rend les interprétations difficiles. Surtout beaucoup de nos sujets n'ont pas eu de bilan fonctionnel respiratoire qui aurait pu faire la preuve de ce qui revenait à une bronchospasme, (réductibilité des troubles obstructifs après Aleudrine ou thérapeutiques), et de ce qui revenait à des altérations bronchitiques ou alvéolaires irréductibles. Cependant, un groupe de 32 sujets a été suivi de façon très étroite sur le plan clinique et fonctionnel, pour la majorité de ceux-ci, on peut affirmer qu'il s'agissait bien d'asthme pur puisqu'on a pu faire la preuve à un moment ou à un autre, de la réductibilité complète de la maladie. Ainsi définit, ces 220 sujets ont reçu du chromoglycate de sodium. On s'est attaché :

1) à expliquer correctement la façon dont doit être inhalé le produit, c'est-à-dire par inspiration profonde et rapide, de façon à entraîner la turbine du spinhaler. Cet aspect est capital car il est naturellement nécessaire que le produit puisse pénétrer le plus profondément possible dans les voies aériennes du sujet.

2) à éliminer le plus possible d'autres incidences thérapeutiques. En principe, aucune autre thérapeutique n'a été instituée en même temps que le LOMUDAL. On s'est seulement contenté de poursuivre, en tentant de diminuer les

bronchodilatateurs et les corticoïdes lorsqu'ils étaient déjà des prescriptions habituelles. C'est aussi un point important à souligner, car bien souvent, les innovations thérapeutiques en matière d'asthme sont multiples et simultanées, ce qui enlève naturellement toute valeur objective à l'appréciation des résultats dans une maladie où cela est déjà si difficile.

La posologie a été en principe, de quatre capsules au départ, mais il faut bien le dire, elle a été rarement poursuivie plusieurs semaines à cette dose. Beaucoup de sujets, malgré nos recommandations, n'ont bientôt reçu que trois ou deux inhalations de produit. Cela a été le cas tout particulièrement de certains sujets qui étaient satisfaits de la thérapeutique et qui, ne voyant pas la recrudescence de la maladie, l'ont poursuivie à ces doses considérées comme insuffisantes.

La tolérance du produit a été dans la majorité des cas, très bonne. On ne nous a jamais signalé d'incidents importants. Tout au plus, nos malades se plaignaient de l'amertume du produit, de l'irritation laryngée qui résulte de son inhalation et très rarement, d'un bronchospasme fugace.

L'APPRECIATION DES RESULTATS.

L'appréciation des résultats est comme toujours dans l'asthme très délicate. La constatation d'amélioration subjective, non confirmée objectivement et le psychisme des sujets rendent quelquefois l'analyse sujette à caution. Nous avons essayé d'être aussi rigoureux que possible, et cela nous a été facilité justement par le type de recrutement de nos malades (ancienneté de la maladie, échecs thérapeutiques antérieurs nombreux).

Dans certains cas, l'ensemble des données est très concordant. L'amélioration subjective du sujet se trouve confirmée par la disparition des signes à l'auscultation et ou l'amélioration de la fonction respiratoire avec diminution considérable de la fréquence des accès dyspéniques, parfois même leur disparition complète. Mais surtout, on a pu cesser une corticothérapie déjà installée au long cours, et les bronchodilatateurs habituels ne sont plus utilisés. De tels résultats, surtout chez les malades connus depuis longtemps ont été considérés comme excellents et sont donc classés comme bons.

Dans d'autres cas, l'amélioration est moins spectaculaire, les crises ont diminué de fréquence. On a pu diminuer sensiblement la thérapeutique bronchodilatateur et souvent la corticothérapie associée. Ces sujets se déclarent satisfaits du produit et demandent à le poursuivre. Le bilan fonctionnel, s'il a été fait, montre quelquefois une amélioration, mais jamais une réduction complète de la composante spasmodique. Ces résultats ont été classés comme utiles.

Enfin, dans d'autres observations, on ne peut retenir objectivement aucun élément valable d'amélioration. Bien souvent, la corticothérapie doit être maintenue, l'usage journalier des bronchodilatateurs se poursuit au même rythme, et les sujets ont bien souvent abandonné d'eux même le traitement, et le jugeant comme un échec de la thérapeutique. Ces résultats ont été classés comme des échecs, et ils mériteraient à eux seuls, une étude très détaillée car ce sont finalement les plus intéressants.

ETUDE DES RESULTATS.

Tout d'abord, on remarque que globalement (Tableau 1), les résultats ont été assez satisfaisants. En effet, sur nos 220 malades, nous avons obtenu 38 % de bons résultas, 41 % de résultats utiles et 21 % d'échecs.

Vu le type particulier de notre recrutement, et vu les diverses modalités des nombreuses études entreprises chez les asthmatiques, il n'est pas possible de faire une comparaison valable en tout exacte. Néanmoins, les résultats globaux des autres auteurs sont très comparables aux nôtres : c'est ainsi que CHARPIN (4) cite 23 % d'échecs contre 44 % de très bons résultats, et 33 % de résultats utiles, alors que FAVRE (IO) trouve seulement I6 % de bons résultats contre 60 % de résultats utiles et 24 % d'échecs. En effet, chez la plupart des auteurs, le pourcentage d'amélioration ou de succès est voisin de 70 % et s'approche beaucoup de notre moyenne.

Nous avons remarqué au cours de notre étude clinique sur cette nouvelle molécule, que son efficacité est influencée par un certain nombre de facteurs, parmi lesquels nous avons noté surtout le rôle du facteur allergique, l'âge de nos malades, l'ancienneté de l'asthme, la fréquence des crises et par-

fois le facteur infectieux.

Naturellement, il nous asemblé nécessaire d'étudier l'efficacité de cette nouvelle médication selon ces différentes données.

L'ensemble de ces différents résultats est rapporté dans les tableaux 2 à 6.

On voit ainsi que :

1°) - <u>en fonction de l'âge de nos malades</u>

Le traitement par le LOMUDAL a donné de bons résultats pour la tranche d'aĝe de 5 à 20 ans. Nous avons en effet, obtenu dans cette catégorie 49 % de bons résultats, 45 % de résultats utiles et 6 % d'échecs.

Pour la tranche d'âge de 20 à 39 ans, les bons résultats sont de 38 %, les résultats utiles de 43 % et les échecs de I9 %. Par contre, pour les malades de plus de 40 ans, les bons résultats ne sont que de 27 %, les résultats utiles de 4I % mais les échecs sont plus nombreux et atteignent 32 %.

VIALATTE (35) trouve dans une étude sur 110 enfants de 3 à 18ans, 8I % de bons résultats et I9 % d'échecs.

CHARPIN (4) note pour la tranche d'aĝe de 30 à 49 ans, 29 % d'échecs contre 50 % d'échecs pour les plus de 50 ans. Alors que FAVRE (I0) ne trouve que 2 échecs sur I7 soit II % pour les malades de 30 à 50 ans, mais 3 échecs sur 6 pour les plus de 50 ans.

Evidemment, nous ne pouvons comparer de manière stricte nos résultats avec ceux de VIALATTE, FAVRE et CHARPIN, mais il ressort de ces études que chez l'enfant et l'adulte jeune, les résultats ont été satisfaisants, alors que chez les gens âgés, l'efficacité apparaît moins bonne.

Nous avons mentionné au début, comme le note Bernard HALPERN, que l'étiologie allergique tient la place prépondérante dans l'asthme de l'adulte

jeune et de l'enfant, alors que chez les gens âgés le facteur allergique devient secondaire parfois même inexistant. Du fait du mode d'action du chromoglycate de sodium, on est tenté d'admettre que les bons résultats obtenus chez l'enfant et l'adulte jeune tiennent au caractère allergique de leur asthme. Néanmoins, il faut noter et ceci nous paraît important, que dans la catégorie des gens âgés de plus de 40 ans, cette efficacité reste cependant très appréciable puisqu'elle atteint 27 % des cas sans que pour autant l'étiologie allergique joue un rôle prépondérant.

Afin d'avoir une idée précise sur cette efficacité du LOMUDAL vis-à-vis du caractère allergique, nous avons entrepris une étude selon les deux catégories d'asthme réaginique ou non réaginique.

2°) - Efficacité du LOMUDAL selon le caractère allergique de l'asthme.

Comme nous l'avons noté au début, l'appréciation du caractère allergique d'un asthme est souvent difficile. Les différents critères proposés ne sont que des probabilités et non des certitudes, et pour plus d'objectivité dans cette étude, nous avons tenu compte à la fois de la clinique et surtout, de la sensibilité réaginique de nos malades révélée par les tests cutanés.

C'est ainsi qu'on remarque que parmi nos 220 asthmatiques, I52 présentaient une sensibilité réaginique prédominante alors que 68 ne présentaient pas d'allergie significative.

Parmi les réaginiques, nous avons obtenu 44 % de bons résultats, 40 % de résultats utiles et I6 % d'échecs, alors que chez les non réaginiques, les bons résultats sont à 23 %, les résultats utiles restent stables à 43 % et les échecs sont plus nombreux à 34 %.

On remarque en effet, dans notre statistique, une prédominance de bons résultats dans les asthmes réaginiques. Néanmoins, il est important de retenir que l'efficacité de cette nouvelle médication reste appréciable dans les asthmes sans caractère allergique apparent.

Nos résultats sont certes, moins bons que ceux rencontrés dans les différentes études de la littérature. Ceci tiendrait probablement au choix particulier de nos malades, notamment à cause de la gravité de leur asthme et des multiples thérapeutiques poursuivies par eux. On peu néanmoins, à titre comparatif, noter que, dans une étude de MAYER (2I), sur 36 malades non cortico-dépendants, 30 malades étaient allergiques certains, 4 malades non allergiques, et 2 allergies ininterprétables. Sur ces 30 malades allergiques,26 ont eu de bons résultats, soit 86 % des cas, alors que les 4 non allergiques et les 2 allergies ininterprétables furent des échecs.

Il ressort de ces études, comme on s'y attendait d'ailleurs du fait du mode d'action du LOMUDAL, que l'efficacité de cette nouvelle molécule est meilleure dans les asthmes allergiques notamment réaginiques, néanmoins, elle reste appréciable dans les asthmes où le caractère allergique n'est pas évident. Et de ce fait, l'indication thérapeutique en fonction du type d'asthme ne peut être encore codifiée selon ce seul critère.

Nous avons mentionné au début, que du fait du choix de nos malades, un grand nombre parmi eux présentait un asthme d'un certain degré de gravité. Nous avons estimé qu'il était nécessaire d'apprécier l'efficacité de ce nouveau produit vis-à-vis de cette gravité, d'abord en fonction de l'ancienneté de l'asthme, de la fréquence des crises, éventuellement en fonction du facteur infectieux associé ou non.

Evidemment, cette étude ne serait pas complète si nous ne tenions pas compte des épreuves fonctionnelles respiratoires et des thérapeutiques antérieurement poursuivies par eux.

Ces deux dernières données seront traitées à part en raison de leur importance.

3°) - <u>L'efficacité du LOMUDAL en fonction de l'ancienneté de l'asthme</u>.

On remarque en effet au tableau 4 que pour les asthmes anciens de moins de 5 ans, le pourcentage des échecs est de 15 % seulement, alors que pour les asthmes anciens de 5 à 10 ans, et pour les asthmes de plus de 10 ans, il est de 20 et 24 %.

Si dans le littérature, la plupart des auteurs pensent que l'ancienneté de l'asthme ne joue qu'un rôle mineur dans l'efficacité du LOMUDAL, d'après notre statistique, on est forcé d'admettre que les asthmes anciens sont relativement plus rebels à cette nouvelle médication.

4°) - L'efficacité du LOMUDAL en fonction de la fréquence des crises.

Parallélement à cette ancienneté de l'asthme, on note en effet, au tableau 6/ que le pourcentage des échecs pour les asthmes à dyspnée continue ou à crise journalière est sensiblement de 30 %, alors que pour les asthmes peu sévères, une crise par mois ou une crise par semaine, les pourcentages sont respectivement de IO à 23 %.

CHARPIN (4) trouve pour les asthmes du type II (de 8 à 60 jours de crises par an) un échec sur 34, et pour les asthmes du type III (dyspnée continue) I5 échecs sur 26.

Si nos résultats ne sont pas comparables à ceux de CHARPIN, il ressort néanmoins de ces études qu'il existe une nette différence d'efficacité entre les asthmes peu sévères et les asthmes sévères.

A quoi peut-on attribuer cette différence d'efficacité ? Faut-il rattacher au seul mode d'emploi du traitement (c'est-à-dire par inhalation) ? Ceci nous paraît peu probable car nos malades à dyspnée continue ou à crise journalière sont d'abord soumis à un traitement broncho-dilatateur et corticoïdes jusqu'à stabilisation de leur asthme avant l'emploi du LOMUDAL. Il serait plus probable d'attribuer cette différence d'efficacité au mode d'action du chromoglycate de sodium : on sait en effet, que ce produit n'a qu'un effet préventif et qu'une fois la réaction immuno-allergique ou la crise d'asthme déclenchée, n'a aucun effet suspensif.

5°) - Rôle du facteur infectieux.

La plupart des auteurs s'accordent pour admettre que l'infection

bronchique joue un rôle défavorisant vis-à-vis de l'action du LOMUDAL.

Nous avons entrepris une étude dans ce sens. Evidemment, la classification de tous nos asthmatiques en deux catégories d'asthmes infectés ou non infectés peut être sujette à caution. On peut cependant admettre que cliniquement, sur nos 220 malades, 77 présentaient un asthme infecté et I43 ne présentaient pas d'infection apparente.

Parmi les infectés, nous avons eu 3I % de bons résultats et 27 % d'échecs, alors que parmi les asthmes indemnes d'infection, les bons résultats sont à 42 % et les échecs sont à I8 % seulement.

Cette différence d'efficacité est assez nette en effet, pour admettre le rôle défavorisant de l'infection. Mais elle ne pourrait expliquer à elle-seule, tous les échecs.

LES EPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES.

Nous avons étudié jusqu'à présent, l'efficacité du LOMUDAL selon des critères cliniques souvent subjectifs car malheureusement, comme nous l'avons noté dans la présentation de nos malades, un grand nombre de nos asthmatiques n'a pas eu des épreuves fonctionnelles respiratoires. Il reste cependant qu'un groupe de 32 malades a été suivi de façon très étroite sur le plan clinique et fonctionnel. Il nous a paru plus intéressant et plus objectif d'étudier l'efficacité du chromoglycate de sodium en fonction des épreuves fonctionnelles respiratoires.

En effet, sur ce groupe de 32 malades, 24 présentaient des épreuves totalement reversibles et 8 malades présentaient des épreuves partiellement réductibles (Tableau 7).

Dans le groupe des 24 malades, nous avons obtenu 58 % de bons résultats, avec notamment amélioration des épreuves fonctionnelles respiratoires et disparition ou forte réduction du trouble obstructif respiratoire, puis I6 % de résultats utiles et 26 % d'échecs, alors que pour les 8 autres malades (épreuve partiellement réductible), le taux des bons résultats est de 37 % et des échecs de 38 %.

On voit en effet, que l'efficacité du LOMUDAL est d'autant meilleur que le bronchospasme est réductible. Ceci concorde avec nos statistiques précédentes : en effet, nous avons obtenu de bons résultats dans les asthmes allergiques et l'on sait que dans les asthmes réaginiques, surtout chez le sujet jeune, les phénomènes (oedèmes, spasmes et hyper-sécrétion) sont réductibles. On conçoit aisément, que dans ces asthmes, l'action du LOMUDAL sera plus efficace.

Inversement, on peut penser que le remaniement broncho-pulmonaire irréductible diminuera l'efficacité de cette nouvelle médication. Nous avons en effet, montré que l'ancienneté de l'asthme, le facteur infectieux et probablement la nature même de l'asthme tardif jouent un rôle défavorisant vis-à-vis de cette médication.

L'EVOLUTION DES TRAITEMENTS ANTERIEURS.

La plupart de nos malades, comme nous l'avons signalé au début, poursuivaient de nombreuses thérapeutiques et notamment un grand nombre parmi eux était soumis à un traitement corticoïde. Nous avons voulu dans cette étude, apprécier l'évolution de ces différents traitements après instauration du LOMUDAL. Rappelons que la presque totalité d'asthmatiques, c'est-à-dire 218 poursuivaient un traitement bronchodilatateur (théophilline, tédralan, etc...), Parmi ceux-ci, 135 étaient soumis à une corticothérapie continue ou à rythme fréquent. L'évolution de ces traitements a été la suivante : on voit en effet, au tableau 8 que 35 malades ont supprimé complètement le traitement bronchodilatateur et 95 l'ont diminué de façon sensible, alors que 89 l'ont poursuivi à la même dose.

Mais les résultats ont été beaucoup plus encourageants pour la corticothérapie (tableau 9) : en effet, parmi les 135 malades, 75 ont supprimé complètement les corticoïdes, soit un pourcentage de 51 % des cas, et 51 malades l'ont diminuée de façon sensible, soit 35 % des cas, alors que 19 malades seulement l'ont poursuivie aux mêmes doses de départ.

Nous avons comparé notre statistique à celle de CHARPIN (4). On

remarque en effet, que sur 58 malades traités aux cortisones au moment de la prescription du LOMUDAL, 2I ont arrêté complètement la cortisone soit 34 %, et 22 l'ont diminuée soit 35 %. De même, MAYER (2I) trouve que sur 25 malades cortico-dépendants améliorés par le LOMUDAL, 64 % ont supprimé complètement la cortisone, 32 % l'ont réduite alors que 4 % seulement sont restés dans un état stationnaire.

Ce qui ressort de ces différentes études est que la suppression ou la diminution de la corticothérapie a été possible chez un nombre élevé de malades. Ceci nous paraît très important à souligner : en effet, la substitution des corticoïdes par le LOMUDAL a permis une amélioration notable chez la plupart des malades sans les effets néfastes de la corticothérapie.

Le sevrage cortisonique reste cependant influencé par certains facteurs. Les meilleurs résultats ont été obtenus dans les asthmes à étiologie allergique alors que la contingence du facteur infectieux psychique réduit sensiblement le pourcentage de réussites.

POSOLOGIE DU LOMUDAL ET DUREE DU TRAITEMENT.

Pour terminer notre étude sur ce nouveau produit, nous avons voulu apprécier l'efficacité selon la posologie et la durée du traitement. Ces résultats ont été rapportés dans les tableaux IO et II. C'est ainsi que 59 malades ont poursuivi ce traitement à raison de 4 inhalations par jour parmi lesquels nous avons obtenu 47 % de bons résultats alors qu'il est de 34 et 33 % pour 2 et 3 inhalations par jour.

ALTONYAN avait montré que l'efficacité de protection par le LOMUDAL est maximum à la deuxième heure et persiste à 40 % à la sixième heure. La posologie idéale serait de 4 inhalations par jour. Ceci semble être vérifié par notre statistique. En réalité, comme nous l'avons signalé dans la présentation de nos malades, la prescription était de 4 capsules, mais que rarement, elle a été poursuivie plusieurs semaines à cette dose. Beaucoup de sujets en effet, malgré les recommandations, l'ont diminuée souvent à 3 ou à 2 inhalations par jour, du fait qu'ils se trouvaient bien de cette médication et que, ne voyant pas la recrudescence de la maladie, l'ont poursuivie à ces doses qui

nous semblent insuffisantes.

On voit d'autre part, que ce traitement a été poursuivi par 42 malades pour une période allant de 9 à I2 mois et ceci avec 50 % de bons résultats et I2 % d'échecs. 45 malades l'ont poursuivi pendant une période de 6 à 9 mois avec un pourcentage de 37 % de bons résultats et I9 % d'échecs. Une grande partie de nos malades (I29) l'ont poursuivi pendant une période de 2 à 6 mois et ceci avec 33 % de bons résultats et 26 % d'échecs.

Si nous nous référons à cette statistique sans l'analyser, on est tenté de conclure que le pourcentage des bons résultats semble augmenter avec la durée du traitement. Mais en réalité, dans notre statistique, nous n'avons pas comptabilisé d'une part les échecs inférieurs à 2 mois, d'autre part, nos malades qui ont poursuivi ce traitement pendant 9 à I2 mois sont les malades chez qui le traitement est resté efficace, alors que ceux qui ont reçu le même traitement à la même date, et qui au bout de 4, 5 et 6 mois, pour une raison ou pour une autre, ne l'ont pas poursuivi, ont été comptabilisés parmi les échecs des deux autres catégories (de 6 à 9 mois et de 2 à 6 mois). Ceci explique que le pourcentage des échecs est relativement plus prononcé dans les groupes de 6 à 9 mois et de 2 à 6 mois que dans le groupe de 9 à I2 mois. Néanmoins, on peut dire qu'à long terme, ce traitement est resté efficace pour un nombre assez élevé de malades. Cette constance d'efficacité a été soulignée par WOLFROM. Il a trouvé en effet, après 6 mois de traitement que 6 nouveaux échecs sur 67 bons et assez bons résultats, donc une constance d'efficacité de plus de 90 %.

R E S U L T A T S S T A T I S T I Q U E S

TABLEAU I : Résultats globaux.

	BON	UTILE	ECHEC	TOTAL
Nombre	84	9I	45	220
Pourcentage	38 %	4I %	2I %	IOO

TABLEAU II : Efficacité du LOMUDAL selon l'âge du malade.

ÂGE	BON		UTILE		ECHEC		TOTAL
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
5 à 20 ans	25	49	23	45	3	6	5I
20 à 39 ans	39	38	45	43	22	I9	IO6
+ 40 ans	I7	27	26	4I	20	32	63

TABLEAU III : Efficacité du LOMUDAL selon le caractère allergique de l'asthme.

ASTHME	BON		UTILE		ECHEC		TOTAL
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Réaginique	68	44	62	40	22	I6	I52
Non réaginique	I6	23	29	43	23	34	68

TABLEAU IV : Efficacité du LOMUDAL en fonction de l'ancienneté de l'asthme.

ANCIENNETE	BON		UTILE		ECHEC		TOTAL
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
- 5 ans	I9	42	20	43	6	I5	45
5 à IO ans	27	38	30	42	I4	20	7I
+ IO ans	38	37	4I	39	25	24	I04

TABLEAU V : Efficacité du LOMUDAL en fonction du facteur infectieux.

ASTHME INFECTE	BON		UTILE		ECHEC		TOTAL
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
OUI	24	3I	33	42	20	27	77
NON	60	42	58	40	25	I8	I43

TABLEAU VI : Efficacité du LOMUDAL en fonction de la fréquence des crises.

FREQUENCE	BON		UTILE		ECHEC		TOTAL
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
1 par mois	I2	40	I5	50	3	I0	30
1 par semaine	33	47	29	30	8	23	70
1 par jour	3I	34	34	36	24	30	9I
dyspnée continue	8	27	I2	4I	9	32	29

TABLEAU VII : Efficacité du LOMUDAL en fonction des épreuves fonctionnelles respiratoires.

E F R réductible	BON		UTILE		ECHEC	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Totalement 24	I4	58	4	I6	6	26
Partiellement 8	3	37	2	25	3	38

TABLEAU VIII : Efficacité du LOMUDAL en fonction de l'évolution du traitement classique.

TRAITEMENT CLASSIQUE	BON		UTILE		ECHEC		TOTAL
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
Nécessaire	7	8	38	42	44	50	89
Diminué	49	5I	45	47	1	2	95
Supprimé	28	80	7	20	0	0	35

TABLEAU IX : Evolution de la corticothérapie.

CORTICOTHERAPIE	BON		UTILE		ECHEC		TOTAL
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	I35
poursuivie	1		2		6		9
diminuée	5	IO	3I	60	I5	30	5I
abandonnée	48	64	27	36	0	0	75

TABLEAU X : Posologie du LOMUDAL.

NOMBRE D'INHALATION	BON		UTILE		ECHEC		TOTAL
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
4 par jour	28	47	I8	30	I3	23	59
3 par jour	33	34	54	55	22	I2	I09
2 par jour	21	38	22	40	11	22	54

TABLEAU XI : Durée du traitement.

DUREE	BON		UTILE		ECHEC		
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	
9 à I2 mois	21	50	I6	38	5	I2	
6 à 9 mois	I7	37	20	44	8	I9	
2 à 6 mois	43	33	54	4I	3I	26	

C O N C L U S I O N S

Les difficiles problèmes thérapeutiques que pose souvent l'asthme sous toutes ses formes, nous ont incité à entreprendre une étude sur une nouvelle molécule chimique : le chromoglycate disodique étudié primitivement par COX et ALTOUNYAN, et dont nous avons la disposition en France depuis quelques mois.

Cette molécule a, d'après ces auteurs, et d'autres travaux l'ont confirmé depuis, des propriétés très particulières tout à fait différentes de celles qu'ont les autres médications habituellement utilisées dans l'asthme.

En effet, ce produit n'est pas un bronchodilatateur ni un anti-inflammatoire, il n'a pas d'action antibradykinine, antihistaminique ou anti-sérotonine, il n'agit pas sur les cellules immunocompétantes et de ce fait, il ne s'oppose pas à la production d'anticorps qu'ils soient immuns, réaginiques ou bloquants. Son action primordiale semble être l'inhibition des mastocytes empêchant ainsi la décharge des médiateurs chimiques impliqués dans la crise d'asthme.

Il paraît d'abord que ce produit ne semble avoir aucune toxicité, la seule contre-indication se situe dans les trois premiers mois de la grossesse, mais il s'agit là d'une simple précaution d'usage légale, et il n'a jamais été observé de pouvoir tératogène sur l'animal. Le mode d'action même du produit ne fait naturellement pas une médication de la crise, les seuls inconvénients signalés sont : l'amertume du produit, l'irritation laryngée fugace qui résulte de son inhalation et l'emploi quelque peu difficile du "spinhaler" chez les enfants en bas âge.

Le produit a été utilisé chez 220 sujets pendant des périodes supérieures à trois et bien souvent à six mois, toutes les fois où il était effica-

ce. Volontairement, il a été administré à toute une série de malades asthmatiques sans sélection préalable de la nature allergique ou non de l'asthme, nombreux d'ailleurs, sont des cas où cette médication a été prescrite à des sujets pour lesquels de multiples thérapeutiques avaient été essayées sans succès durables, nombreux sont aussi les sujets qui recevaient une corticothérapie plus ou moins importante de façon continue.

Compte-tenu du choix particulier des malades, les résultats paraissent assez satisfaisants. En effet, dans notre statistique globale, nous avons obtenu 38 % de bons résultats, 4I % de résultats utiles, et 2I % d'échecs, soit une amélioration de 79 % des cas.

Evidemment, la classification de sujets de telle ou telle modalité asthmatique est toujours sujette à caution, notamment chez l'adulte et lorsque l'asthme est assez ancien, et les facteurs déclenchants non évidents, et les tests cutanés non significatifs. Il est surtout intéressant de retenir que le produit paraît actif dans l'asthme à composante allergique prédominante, puisque dans cette catégorie, nous avons obtenu 44 % de bons résultats, 40 % de résultats utiles et I9 % d'échecs. Mais il est aussi intéressant de noter que cette médication reste active dans 23 % des cas d'asthme sans facteur allergique significatif.

Un autre point important à souligner est la suppression ou la diminution d'une corticothérapie de nécessité instituée souvent depuis des années. Nous avons pu en effet, supprimer complètement les corticoïdes dans 5I % des cas et les diminuer d'une façon sensible dans 35 % des cas.

En principe, de par son action sur les mastocytes, il ne devrait être efficace que dans l'asthme allergique, mais aussi sur tous ces cas. Dans la pratique, les choses ne paraissent pas aussi simples, et il y a certainement dans les modes d'action de cette nouvelle molécule des facteurs que nous ne connaissons pas.

En conclusion, le chromoglycate de sodium paraît une acquisition

thérapeutique très intéressante de l'asthme. L'usage montre que les indications thérapeutiques en fonction du type d'asthme, ne peuvent pas encore être codifiées. A notre sens, toutes les fois où il existe un asthme pur et vrai, l'essai de cette médication doit être envisagé, l'absence d'effets secondaires ou d'accidents tant soit peu important, permet d'en conseiller l'usage sans réserve, d'autant plus qu'il est facile de juger rapidement des échecs.

VU et PERMIS D'IMPRIMER
GRENOBLE, le 2.2.1973

Le Doyen de la
Faculté de Médecine.

G. CABANEL

VU : Le Président de Thèse

Pr. ARNAUD

B I B L I O G R A P H I E

1. - ALTOUNYAN (R.E.G.).
Inhibition of experimental asthma by a nex compound disodium chromoglycate "Intal".
Acta Allergologica, I967, 22, 487.

2. - ALTOUNYAN (R.E.C.), ORR (T.S.C.) and COX (J.S.G.).
Biological and Pharmacological basis of disodium chromoglycate therapy.
Folia allergol, I970, I7, 442.

3. - CHARPIN (J.), FAYRAD (P.) et ORLANDO (J.P.).
Disodium chromoglycate, Etudes fonctionnelles respiratoires.
Presse Médicale, I97I, I2, 52I.

4. - CHARPIN (J.), GAYRARD (P.), ORLANDO (J.P.) et RAZZOUK (H.).
Chromoglycate de sodium (D.S.C.G.). Etudes fonctionnelles. Résultats cliniques.
VIII Congrès Européen d'ALLergologie.Marseille.
I9 Octobre I97I, P. I8-26.

5. - CHARPIN (J.).
Existe-t-il un asthme non allergique ?
Rapport de la première réunion Franco-Britanique d'étude sur l'asthme. Reims.
Editions Hermann, I969, P. 35-40.

6. - COX (J.S.G.).
Disodium chromoglycate, a specific inhibition of reaginic antibody antigen mechanism.
Nature, I967, 2I6, I328.

7. - COX (J.S.G.) and ALTOUNYAN (R.E.C.).
Nature and mode of action of disodium chromoglycate.
Respiration, I970, 27, 292.

8. - DAVIES (S.E.).
Effect of disodium chromoglycate on exercice-induced asthma.
Brit. Méd. J., I968, 3, 593.

9. - DELAUDE (A.), ALBAREDE (J.L.), FARDOUN, GAZAVET (A.) et ROLAN (B.).
Intérêt de chromoglycate disodique dans le traitement de l'asthme bronchique.
Rev. Méd. Toulouse, I97I, S-VII, II75-II80.

10. - FAVRE (J.) et Collaborateurs.
Le chromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme et des rhinites allergiques.
Les allergies respiratoires, I972, 1, 65-7I.

11. - GELL (P.G.H.) et COOMBS (R.R.A.).
Clinical aspects of immology.
Blackwell scientif. Pub., I968, 1 vol., Oxford.

12. - GRANT (I.).
Disodium chromoglycate in bronchial asthma.
Lancet, I968, 11, 282.

13. - HALPERN (B.).
Asthme allergique.
Rapport de la lère réunion Franco-Britanique d'étude sur l'asthme. Reims.
Editions Hermann, I969, P. 29-33.

14. - HALPERN (B.).
L'allergie.
Que sais-je ? P.U.F., I969.

15. - HALPERN (B.), LIOCOPOULOS (P.), BIOZZ (G.).
Les bases expérimentales et immunologiques de l'allergie.
Maladies allergiques par P.V.R. et Coll.
Editions médicales Flammarion, mise à jour, I97I, p.33-I85 .

16. - HOWELL (J.B.L.), and ALTOUNYAN (R.E.G.).
A double blind triol of disodium chromoglycate in the treatment of allergic bronchial asthma.
Lancet, I967, 11, 539.

17. - HOWELL (J.B.L.) and ALTOUNYAN (R.E.C.).
Disodium chromoglycate in asthma.
Lancet, I967, 2, 777.

18. - KENNEDY (M.C.S.).
Disodium chromoglycate in the controle of asthma.
Brit. J. Dis. of the chest, I969, 63, 96.

19. - KOURSILSKY (R.).
Classification de l'asthme.
Rapport de la lère réunion Franco-Britanique d'étude sur l'asthme. Reims.
Editions Hermann, I969, P. 49-59.

20. - MAYER (A.), DONAT (N.), CLAUZEL (A.M.).
Le chromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme bronchique de l'adulte.
Presse Médicale, I97I, I2, 5I9-52I.

21. - MAYER (A.), DONAT (N.), CLAUZEL (A.M.), TRINQUET (G.).
Remarques sur les résultats cliniques et fonctionnels de l'utilisation de chromoglycate de sodium chez les asthmatiques.
J. Fr. Méd. Chir. Thor., I97I, 25, 8I7-829.

22. - MINETTE (A.).
Effet protecteur du chromoglycate de sodium dans l'asthme atopique.
Inst. Hyg. Mines, I969, 24, 27.

23. - MOLINA (C.), BRUN (J.).
Action du chromoglycate de sodium dans le traitement de la maladie asthmatique.
VIIIème Congrès Européen d'Allergologie. Marseille.
Octobre I97I, P. 48-49.

24. - NGUYEN (Y.).
Rôle de l'infection dans l'asthme.
Rapport de la 1ère réunion Franco-Britanique d'étude sur l'asthme. Reims.
Editions Hermann, I969, P. 87-92.

25. - ORR (T.S.C.), COX (J.S.G.).
Disodium chromoglycate an inhibitor of most cell degranulation an histamine release induced by pkospholipase A.
Nature, I969, 223, I97.

26. - PERRIN FAYOLLE (M.), BIOT (N.), KOFMAN (J.).
L'allergie respiratoire et ses manifestations pathologiques.
Lyon Médical, I972, 9, 847-856.

27. - PEPYS (J.).
Extrinsec and intrinsec asthma.
Rapport de la 1ère réunion Franco-Britanique d'étude sur l'asthme. Reims.
Editions Hermann, I969, P. 4I-47.

28. - PEPYS (J.), HARGRAVE (F.E.), CHAN (M.), MC CARTHY (D.S.).
Inhibitory effects of disodium chromoglycate in allergen inhibition tests.
Lancet, I968, 2, I34.

29. - PARIENTE (R.).
L'asthme grave, utilisation du chromoglycate de sodium chez 30 malades.
La Nouvelle Presse Médicale, I972, 1, 883-884.

30. - PAULI (G.), BESSOT (J.C.), GUISARD (G.), ROEGEL (E.), et OUDET (P.).
Le Lomudal (chromoglycate de sodium) dans le traitement de l'asthme bronchique : principe d'action et applications cliniques.
Les Allergies Respiratoires, I972, 1, 88-105.

31. - SABBAH (A.).
Etude pharmacologique, biologique par test de transformation lymphoblastique, et clinique du chromoglycate de sodium. (D.S.C.G.).
Le Médecin de Paris, Juin I972, pages Thérapeutiques.

32. - SADOUL (P.), DESMEULES (M.), PIROLLET (H.), SARAIVA (C.).
Action du chromoglycate disodique sur l'augmentation des résistances des voies aériennes provoquée par les allergènes chez les asthmatiques.
J. Fr., Méd., Chir. Thor., I97I, 25, 7I5-720.

33. - TOURAINE (R.), BERNARD (J.P.), CORNILLON (J.).
Le chromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme.
Lyon Médical, Juin I97I.

34. - VIALATTE (J.).
Un nouvel antihistaminique, le chromoglycate de sodium.
Lyon Méditerrannée Médical. I972, I5, 1-3.

35. - VIALATTE (J.), DELAYEUN (A.).
Le chromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme chez l'enfant.
VIIIème Congrès Européen d'Allergologie de Marseille.
Octobre I97I, P. 28-31.

36. - VERSTRAETEN (J.M.).
Epreuves spirométriques et évaluation de l'action du chromoglycate de sodium dans l'asthme atopique.
VIIème Congrès Européen d'Allergologie de Marseille.
Octobre I97I, P. 74-77.

37. - WOLFROMM (R.), CHARPIN (J.), ANDRE (P.).
Syndrome respiratoire : Asthme.
Maladies Allergiques par P.V.R. et Coll.
Editions Médicales Flammarion, I969, P. 337.

38. - WOLFROMM (R.), CHARPIN (J.), HERMAN (D.).
Pathologie médicale : allergie.
Flammarion Médecine, I970, I6.

39. - WOLFROMM (R.), MOREAU (A.F.), DENIS (J.), VALLERY-RADOT (C.).
L'utilisation du chromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme.
VIIIè Congrés Européen d'Allergologie de Marseille.
Octobre I97I, P. 84-85.

40. - WOLFROMM (R.), MOREAU (A.F.), DENIS (J.), VALERY-RADOT (C.).
Sevrage et réduction des doses de corticoïdes sous chromoglycate de sodium.
Thérapeutique (Semaine des Hôpitaux), I972, 48, I5-I8.

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.